

비특이 반응성 간염에서 AST와 ALT 수치 상승과 회복

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

김태성 · 허태형 · 임선정 · 빈중현 · 한승훈 · 김소영 · 김현희 · 이원배

= Abstract =

A rise and fall in AST and ALT level in nonspecific reactive hepatitis

Tai Sung Kim, M.D., Tae Hyung Hur, M.D., Sun Jeong Lim, M.D., Joong Hyun Bin, M.D.,
Seung Hoon Hahn, M.D., So Young Kim, M.D., Hyun Hee Kim, M.D. and Wonbae Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Pucheon, Korea

Purpose : The study was performed to assess the distribution of the diseases associated with nonspecific reactive hepatitis (NRH) for the past 10 years and to evaluate the change in the level of AST and ALT, and the difference by several variable factors.

Methods : From January 1997 to December 2006, 646 patients had elevated liver enzymes among 22,763 patients admitted to the Holy Family Hospital. We analyzed the difference in the age distribution, the period of elevated levels of AST and ALT, the resolution period, the peak value, the daily resolution value of AST and ALT, the sexual differences and the difference in several disease entities. One hundred and ninety-seven patients not confirmed as NRH or lost during follow-up were excluded.

Results : The prevalence rate of NRH was 2.84%. When compared to AST, ALT showed longer period of morbidity and resolution and the peak value was also higher in ALT. The male and female ratio showed significant value of 1.63:1. The morbid and resolution periods of AST and ALT between males and females were longer periods in males. The most prevalent disease entities were respiratory and gastrointestinal infections. Between the respiratory and the gastrointestinal diseases, the highest level of AST and ALT was observed in the respiratory disease.

Conclusion : NRH is a common disease that occurs in 2.84% of the admitted pediatric patients. However, the pathogenesis and the progress of the disease have not been well known due to the lack of generalized information. Further research is necessary in the future. (*Korean J Pediatr* 2008;51:396-400)

Key Words : Hepatitis, Alanine aminotransferase, Aspartate aminotransferase

서 론

Aminotransferase는 간세포 괴사의 정도를 가장 민감하게 나타내 주는 검사로 간세포의 손상의 정도를 평가하기 위하여 가장 흔히 사용되는 검사이다¹⁾. Alanine aminotransferase (ALT)는 간 특이성을 갖고 Aspartate aminotransferase (AST)는 간과 다른 장기 손상 시 증가한다¹⁾. 급성 간세포 손상에 의해 AST와 ALT 수치가 상승하게 되고 이런 급성 간세포 손상을 일으키는 경우로는 바이러스성 간염²⁾, 독성 손상^{2, 3)}, 저산소증이나⁴⁾ 저관

류 등⁵⁾이 있다.

A, B, C, D, E 그리고 G 간염 바이러스 외에 간염을 일으키는 바이러스에는 단순포진, 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV), Epstein-Barr 바이러스 (Epstein-Barr virus, EBV), 대상포진, 인체면역결핍바이러스, 풍진, 아데노바이러스, 장관바이러스, parvovirus B 19, arbovirus 등이 있다²⁾.

비특이 반응성 간염(nonspecific reactive hepatitis, NRH)은 간 외의 이상에 의하거나 또는 알 수 없는 원인에 의해 간에서 일어나는 간염 조직 반응으로 정의된다^{2, 6, 7)}. 간 실질의 일차적 손상이 없는 것이 특징이며 간외 담도 장애, 위장관 질환, 암, 감염성 질환 등과 동반되어 쿠퍼 세포(Kupffer cells)의 증식, 염증 반응이 동반된 국소 괴사, 염증 세포의 문맥관 침윤의 세 가지 특징적인 조직학적 변화가 NRH에서 나타난다^{2, 6)}.

저자들의 조사에 의하면 소아를 대상으로 한 NRH에 대한 국내의 연구가 매우 적었다. 저자들은 과거 10년간 NRH와 자주 동반되는 질환의 분포를 알아보려고 본 연구를 하였다. 더불어

Received : 16 November 2007, Accepted : 18 September 2007

Address for correspondence : Joong Hyun Bin, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea Holy Family Hospital, 2 Sosa-dong, Wonmi-gu, Pucheon-si, Gyeonggido, 420-717 Korea

Tel : +82.32-340-7049, Fax : +82.32-340-2673

E-mail : binjh@catholic.ac.kr

AST와 ALT 수치의 변화 양상과 여러 변수에 의한 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년 1월부터 2006년 12월까지 가톨릭대학교 성가병원에서 입원하여 치료 받은 소아청소년과 환자 22,763명 중 AST와 ALT 수치가 상승된 환자는 646명이었다. 일반적으로 검사가 가능한 A형 간염 바이러스(hepatitis A virus, HAV), B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV), C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV), CMV, EBV, 단순포진의 바이러스성 표지자가 음성이고, 환자의 임상증상과 연령에 따라 윌슨병, 자가면역성 간염 및 진행성 근이영양증 등을 제외하여 특정 원인이 밝혀지지 않는 경우로 제한하였고⁹⁾ 추적에 실패하거나 도중에 전원한 경우는 제외하였다. 646명 중 197명이 제외되었고 나머지 449명이 최종 대상이 되었으며, 이 중 남자는 278명, 여자는 171명(남녀 비 1.63:1)이었고 평균 나이는 2.5±0.1세이었다(Table 1).

2. 방법

소아청소년과 입원 환자 혈액의 생화학 검사는 자동 생화학 분석기(Modular DPE, Roche, Swiss)로 측정하였다. 모든 입원 환자에게 입원 당일 AST와 ALT를 측정하였고 정상인 경우 일 주마다, 상승을 보인 경우 3일마다 측정 비교하였으며 퇴원 후에는 첫 한 달간은 일 주에 1회, 이후에는 한 달에 1회씩 정상화될 때까지 측정하였다. 저자들은 ‘이환기간(morbid period)’, ‘회복기간(resolution period)’, ‘최고수치(best elevated value)’, ‘일당 회복수치(daily resolution value)’를 다음과 같이 명하였다. AST와 ALT 수치(정상치; 40U/L 이하)의 상승을 보인 시점을 각각 시작으로 하여 정상으로 회복될 때까지 기간을 ‘이환기간’, 최고 정점을 보인 시점을 시작으로 정상으로 회복될 때까지 기간을 ‘회복기간’, AST와 ALT 수치의 최고 수치에서 정상화 되었을 때 수치의 차를 ‘최고수치’, 최고수치를 회복기간의 일수로 나눈 값을 ‘일당 회복수치’라 명하였다.

3. 통계

AST와 ALT 수치 각각의 이환기간, 회복기간, 최고수치, 일당 회복수치는 paired t-test로 비교하였으며, 성별과 질환에 따른 비교는 unpaired t-test로 비교하였다. 연령별 발생빈도의 비교는 카이검정을 하였다. 모든 검정에서 P값이 0.05 미만인 것을 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. NRH 나이별 발생 빈도

1997년부터 2006년까지 소아청소년과 전체 입원 환자수가 22,763명이고 이 중 AST와 ALT 수치가 상승된 환자는 646명이고 대상이 된 NRH 환자수는 449명으로 유병율이 2.0%였다(Table 1). 전체 입원 환자에서 1세 4325명(전체 입원 환자 중 19.0%), 2세 2367명(10.4%)이었고 NRH에서 1세 189명(NRH 환자 중 42.1%), 2세 110명(24.5%)이었고 유병율은 1세 4.37%, 2세 4.65%였다. 1세와 2세에서 NRH 유병율은 다른 나이에 비해 높았다(Fig. 1)(P=0.000).

2. AST와 ALT 수치의 이환기간, 회복기간, 최고수치, 일당 회복수치 비교

ALT가 AST보다 이환기간과 회복기간이 길었고(P=0.000, 0.000) 최고수치도 높았다(P=0.000). 일당 회복수치는 AST가

Table 1. Annual Differences of Nonspecific Reactive Hepatitis

Year	Total patients*	NRH (%)	Boys	Girls	Mean age
1997	1,950	20 (1.0) [†]	14	6	3.7±0.8
1998	1,979	14 (0.7)	9	5	4.1±1.0
1999	1,974	47 (2.4)	28	19	2.8±0.4
2000	1,742	45 (2.6)	29	16	2.5±0.4
2001	2,043	34 (1.7)	18	16	2.3±0.5
2002	2,526	47 (1.9)	33	14	2.5±0.4
2003	2,687	57 (2.1)	40	17	2.5±0.4
2004	2,794	68 (2.4)	41	27	2.2±0.3
2005	2,535	83 (3.3)	49	34	1.9±0.2
2006	2,533	34 (1.3)	17	17	2.4±0.4
Total	22,763	449 (2.0)	278	171	2.5±0.1

*Numbers of admitted patients in pediatrics

[†]% : NRH×100/Numbers*

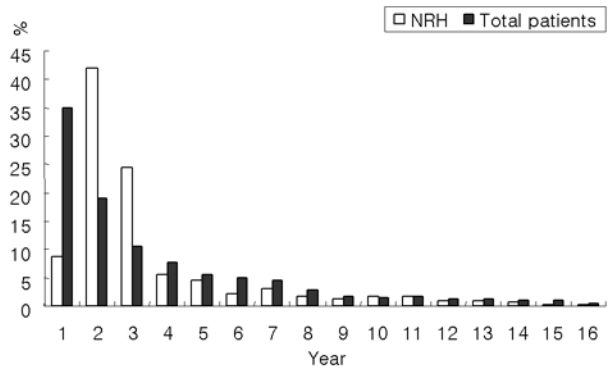


Fig. 1. Percentage by age of nonspecific reactive hepatitis (NRH) and total patients in admitted patients in pediatrics.

Table 2. Comparison of Aspartate Aminotransferase and Alanine Aminotransferase

	AST	ALT	P
Morbid period (day)	9.1±0.4	11.1±0.5	0.000*
Resolution period (day)	7.8±0.4	9.5±0.4	0.000*
Best elevated value (IU/L)	212.6±14.1	247.8±15.1	0.000*
Daily resolution value	35.0±2.3	30.2±1.6	0.006*

*P<0.05

Table 3. Comparison of Aspartate Aminotransferase, Alanine Aminotransferase Parameters of Boys and Girls

	Boys	Girls	P
AST morbid period (day)	9.9±0.6	8.0±0.5	0.013*
AST resolution period (day)	8.4±0.5	6.9±0.4	0.016*
AST best elevated value (IU/L)	224.6±18.5	193.0±21.6	0.266
AST daily resolution value	35.8±3.1	33.6±3.0	0.638
ALT morbid period (day)	11.8±0.7	9.9±0.6	0.026*
ALT resolution period (day)	10.1±0.6	8.5±0.5	0.042*
ALT best elevated value (IU/L)	267.3±21.2	216.2±19.7	0.078
ALT daily resolution value	31.9±2.2	27.4±2.1	0.134

*P<0.05

ALT보다 컸다(P=0.006)(Table 2).

3. 남녀에 따른 차이

전체 입원 환자 중 남자 12,474명(54.8%), 여자 10,289명(45.2%)이었고 NRH 환자 449명 중 남자 278명, 여자 171명이었고, 남녀 비는 1.63:1로 유의한 차이를 나타내었다(P=0.003). AST와 ALT 수치 이환기간과 회복기간에서 남자가 여자보다 크게 나왔다(P=0.013, 0.016, 0.026, 0.042) (Table 3).

4. 질환에 따른 차이

NRH에 선행 또는 동반된 질환을 살펴보면, 감진으로 우연히 발견되어 동반되는 요소를 찾을 수 없거나 검사 외에 특별한 치료를 하지 않은 경우가 27.4%, 호흡기 감염이 28.3%, 위장관염이 21.6%, 요로감염이 8% 순으로 관찰되었다(Table 4). 이 중 가장 많은 빈도를 보인 호흡기 감염과 위장관염을 분석하였다. AST와 ALT의 이환기간과 회복기간에는 두 질환 간 차이가 없었으나 AST와 ALT의 최고수치와 일당 회복수치에서 호흡기 감염이 위장관염보다 컸다(Table 5).

고 찰

NRH는 일차적인 간 실질의 손상이 없이 간 이외의 질환에 의한 이차적 간의 손상으로 정의하고 있으나 전신감염을 일으키면서 간염도 초래할 수 있는 장관 바이러스, CMV, EBV, 단순포진, 및 인간 면역결핍 바이러스 등은 NRH의 범주에 들어야 하는지, 로타 바이러스나 respiratory syncytial 바이러스(respi-

Table 4. Diseases Combined with Nonspecific Reactive Hepatitis

Disease	Number (%)
Respiratory infection*	127 (28.3)
Gastroenteritis	97 (21.6)
Urinary tract infection	36 (8.0)
Meningitis	11 (2.4)
Sepsis	8 (1.8)
Measles	6 (1.3)
Exanthem subitum	6 (1.3)
Mycoplasma pneumonia	5 (1.1)
Herpangina	4 (0.9)
Otitis media	3 (0.7)
Pharyngoconjunctival fever	3 (0.7)
Cervical lymphadenitis	3 (0.7)
Idiopathic thrombocytopenic purpura	3 (0.7)
Inguinal hernia	3 (0.7)
Scarlet fever	2 (0.4)
Asthma	2 (0.4)
Mesenteric lymphadenitis	2 (0.4)
Osteomyelitis	1 (0.2)
Chronic sinusitis	1 (0.2)
Intussusception	1 (0.2)
Hand foot mouth disease	1 (0.2)
Chicken pox	1 (0.2)
Others	123 (27.4)
Total	449

*pneumonia, bronchitis, bronchiolitis, etc.

Table 5. Comparison of Respiratory Infection and Gastroenteritis

	Respiratory infection	Gastroenteritis	P
AST morbid period (day)	9.0±0.7	7.5±0.7	0.144
AST resolution period (day)	7.7±0.6	6.8±0.7	0.325
AST peak elevated value (IU/L)	264.8±33.0	122.9±17.4	0.000*
AST daily resolution value	40.8±4.5	21.7±2.0	0.000*
ALT morbid period (day)	10.8±0.8	9.2±0.9	0.206
ALT resolution period (day)	9.1±0.7	8.1±0.8	0.342
ALT peak elevated value (IU/L)	290.7±31.6	165.5±26.6	0.004*
ALT daily resolution value	33.1±2.9	21.6±2.0	0.003*

*P<0.05

ratory syncytial virus, RSV)도 감염을 일으키는 것으로 알려져 있는데 이런 질환도 NRH의 범주에 들어야 하는지 일차적 간 손상 여부와 조직검사로 판단되어야 할 것이나 아직 이에 대한 정의가 정립되어있지 않다.

입원한 환자를 볼 때 감염을 시사하는 임상 증상 없이 혈액 검사에서 aminotransferase의 상승을 보이는 경우를 자주 접할 수 있다. 이런 경우 일반적으로 시행할 수 있는 바이러스 표지자 검사를 시행하게 된다. 이 검사들에서 특이 소견이 없고 임상 증상이나 aminotransferase 수치가 빠른 호전을 보일 때에는 동반된

질환의 치료 정도에 따라 퇴원을 결정하게 된다. 또한 외과계열에서 수술을 하려고 시행한 수술 전 검사에서 aminotransferase 수치 상승이 우연히 발견되어 소아청소년과로 전과되어 검사하는 경우도 있었다. 대부분의 경우 aminotransferase 수치는 빠른 회복을 보였고 예후도 양호하였다. 이러한 경우들을 NRH의 범주에 두고 동반되는 질환과 영향을 주는 인자들을 분석하였다.

일반적으로 NRH의 기전은 잘 알려지지 않았는데 Polakos 등⁸⁾에 의하면 분리 탈출한 간세포(apoptotic hepatocyte), 항원 특이 CD8⁺ T-cell 및 쿠퍼세포가 염증부위에 나타나고 간세포에서 바이러스가 발견되지 않는 것으로 보아 결손상(collateral damage)에 의한 것으로 보인다 하였다.

국내외의 연구에서 NRH의 성별에 따른 차이가 있다는 발표는 없었다. Steigmann 등⁶⁾에 의하면 이 질환에서 남녀의 차이는 없으며 남자는 40-70세 여자는 30-60세에 많이 나타난다 하였으며 소아를 대상으로 한 우리나라의 두 연구에서도 성별의 차이에 대한 언급이 없었다^{9, 10)}. 그러나 본 연구에서는 남녀 비가 1.63:1로 남자에서 더 많이 나타났다. 또한 남자에서 여자보다 AST와 ALT 수치의 이환기간과 회복기간이 더 길었다. 본 연구를 보면 소아 연령에서는 남자가 여자에 비해 NRH에 더 감수성이 높은 것으로 보이나 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다 하겠다.

어린 나이에서 NRH 빈도가 높았는데 특히 1-2세에 집중된 결과를 보여 전체 NRH 환자의 66.6% (1세 42.1%, 2세 24.5%)가 이 나이 군이었다. 반면 소아청소년과 입원 환자에서 1-2세 환자는 29.4%(1세 19.0%, 2세 10.4%)였다. NRH에 선행 또는 동반된 질환 중 1-2세에 흔한 호흡기 질환(28.3%)과 위장관염(21.6%)이 많은 비중을 차지하는 것이 NRH의 유병율이 다른 연령에 비해 1-2세에 높게 나오는 것과 관련이 있는 것 같다.

일반적으로 급성 간세포 손상에 의해 AST와 ALT 수치가 상승하게 되고 이런 급성 간세포 손상을 일으키는 원인은 여러 가지가 있다²⁻⁵⁾. 급성 간염에서는 ALT 수치의 상승이 AST 수치의 상승보다 더 크게 나타난다¹⁾. 반면 알코올성 간 손상^{2, 11)}, echovirus의 전격 감염¹²⁾, 대사성 질환에서는²⁾ AST 수치의 상승이 더 두드러진다¹⁾. 만성 간 질환²⁾과 담도 폐쇄에서는²⁾ AST와 ALT 수치의 상승은 크지 않다¹⁾. 본 연구에서도 ALT가 AST에 비해 더 높은 수치까지 오르고 회복되는데도 시간이 더 걸리는 결과를 나타내었는데 이는 급성 간염에서¹⁾ 보는 양상과 같았다. 국내의 연구에서도⁹⁾ AST와 ALT의 상승 최고치의 평균이 272±312과 379±698로 본 연구 결과와 비슷하였다. 데이터에 표시되지는 않았지만 이 연구를 시작할 때 저자들은 수개월에서 수년 후에 간 기능이 정상으로 돌아오는 경우가 많아 다른 연구들과 차이가 있을 것으로 기대하였으나 실제로 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 Kim⁹⁾은 ALT의 완전한 회복은 평균 8개월이 소요된다 하였다. 빠른 회복을 보이는 경우와 그렇지 않은 경우가 있는 것으로 보아 NRH에 선행 또는 동반된 다양한 감염원의 차이에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

NRH는 간의담도질환, 위장관질환, 악성종양 및 감염이 원인

으로 알려져 있다¹³⁾. Kim⁹⁾에 의하면 단일병원의 40명의 NRH 환자 중 원인을 모르는 경우가 20%, 요로감염 10%, 상기도 감염 10%였으며 이외에 위장관 감염, 약물복용 등의 원인이 있다 하였다. 본 연구에서도 원인을 알 수 없었던 경우가 27.4%를 보였으나 확인된 원인 중 호흡기 감염이 가장 많았고 위장관염, 요로감염 및 뇌수막염 순이었고 다양한 세균, 바이러스 감염이 관련되어 있었다. 본 연구에서는 호흡기 감염과 위장관 감염이 가장 흔한 원인이었다. 저자들은 여러 연관 질환 중 가장 많았던 호흡기 감염과 위장관염을 비교 분석한 결과 호흡기 감염이 위장관염보다 AST와 ALT의 최고수치와 일당 회복수치에서 크게 나타났다. 이는 NRH가 원인에 따라 경과가 다를 수 있다는 것을 의미하며 NRH는 각 질환에 대한 비특이적 염증반응으로 개개의 질환마다 염증반응의 정도가 다를 수 있음을 의미한다.

Jeon 등¹⁰⁾은 바이러스가 검출된 하기도 감염 중 19.4%에서 간기능의 이상을 발견하였다 한다. 이 중 RSV가 50%였고 인플루엔자 바이러스가 그 다음으로 많았다 하였다. 다른 보고에 의하면 RSV에 의한 세기관지염으로 인공호흡기 치료를 받은 환자의 49%가 간기능 이상을 보인다고 하였다¹⁴⁾. 일반적으로 NRH에서 간기능 악화가 임상 증상을 유발하지 않는 것으로 알려져 있으나 심한 호흡기 감염과 인플루엔자 감염 시 급성 간염이 나타나며 이것은 임상적으로 의미가 있다는 보고가 있다^{15, 16)}. 본 연구 결과 NRH는 각각의 감염에 대한 비특이적 반응으로 생각되어 원인균에 따라 환자의 반응 정도가 다를 가능성이 있어 NRH에서도 임상 증상이 나타날 수 있다고 생각된다. 실제로 선행질환의 증상에 가려져 있었을 수도 있다. 앞으로 많은 연구가 있어야겠지만 NRH와 간기능 저하에 따른 임상 증상에 대한 좀 더 많은 연구가 필요하고 하겠다.

결론적으로 본 연구를 통해서 성인과 달리 소아 연령에서는 NRH의 발생 빈도나 aminotransferase 변화가 나이, 성별에 따라 차이가 있음을 알 수 있었다. 그러나 본 연구는 단일 병원에 대한 자료에 국한되어 있으므로 더 많은 병원에서의 연구가 필요하며, 성인과 소아의 차이 뿐만 아니라 NRH의 발생 빈도나 aminotransferase 변화에 영향을 주는 다른 요인들을 찾는 것도 좋은 과제가 될 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 최근 10년간 비특이 반응성 간염(NRH)과 자주 동반되는 질환의 분포 그리고, AST와 ALT 수치의 변화 양상과 여러 변수에 의한 차이를 알아보고자 이 연구를 시행했다.

방법 : 1997년 1월부터 2006년 12월까지 성가병원에서 입원 치료 했던 22,763명 중에 간 수치가 상승된 환자는 646명 이었다. 이 중에서 NRH의 정의에 부합하지 않거나 추적 관찰되지 못한 197명을 제외한 449명을 대상으로 NRH의 나이별 발생 빈도, AST와 ALT 수치의 이환기간, 회복기간, 최고수치, 일당 회복수치 비교, 남녀에 따른 차이 및 질환에 따른 차이를 분석했다.

결 과 : NRH의 유병율은 2.84%였다. AST에 비해 ALT의 이환기간과 회복기간이 길고, 최고수치도 높게 나왔다. 남녀 비는 1.63 : 1로 유의한 차이를 나타내었다. AST와 ALT 수치 이환기간과 회복기간에서 남자가 여자보다 길게 나타났다. 그리고 호흡기 감염과 위장관염이 가장 많은 빈도를 보였다. 호흡기 감염과 위장관염을 분석했을 때 호흡기 감염이 위장관염보다 AST와 ALT의 최고수치가 높았다.

결 론 : NRH는 소아입원환자의 2.84%에서 나타나는 흔한 질환이다. 그러나 이에 대한 일반적인 인식이 부족한 편이어서 질환의 기전이나 경과가 잘 알려져 있지 않다. 향후 이 질환에 대한 많은 연구가 있어야 하겠다.

References

- 1) Batres LA, Maller ES. Laboratory assessment of liver function and injury in children : Liver Disease in Children, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2001:155-70.
- 2) Suriawinate AA, Thung SN. Acute and chronic hepatitis. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:132-48.
- 3) Tang W. Drug metabolite profiling and elucidation of drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007;3:407-20.
- 4) Ebert EC. Hypoxic liver injury. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1232-6.
- 5) Garland JS, Werlin SL, Rice TB. Ischemic hepatitis in children : diagnosis and clinical course. *Crit Care Med* 1988;16:1209-12.
- 6) Steigmann F, Szanto PB, Meister HP, Paumukcu F. Clinical significance of nonspecific (reactive) hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1965;44:129-37.
- 7) Schaffner F, Popper H. Nonspecific reactive hepatitis in aged and infirm people. *Am J Dig Dis* 1959;4:389-99.
- 8) Polakos NK, Cornejo JC, Murray DA, Wright KO, Treanor JJ, Crispe IN, et al. Kupffer cell-dependent hepatitis occurs during influenza infection. *Am J Pathol* 2006;168:1169-78.
- 9) Kim KM. Etiology and management of children with long-standing LFT abnormalities. *Korean J Pediatr* 2004;47(Suppl 3):698-708.
- 10) Jeon NL, Kim BS, Kim YK, Hong SJ. Etiology and clinical features of severe acute viral lower respiratory tract infections in children. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:1558-68.
- 11) Wu D, Zhai Q, Shi X. Alcohol-induced oxidative stress and cell responses. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(Suppl 3):26-9.
- 12) Wang J, Atchison RW, Walpusk J, Jaffe R. Echovirus hepatic failure in infancy : report of four cases with speculation on the pathogenesis. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:454-60.
- 13) Gerber MA, Thung SN. Histology of the liver. *Am J Surg Pathol* 1987;11:709-22.
- 14) Eisenhut M, Thorburn K. Hepatitis associated with severe respiratory syncytial virus-positive lower respiratory tract infection. *Scand J Infect Dis* 2002;34:235.
- 15) Chan HL, Kwan AC, To KF, Lai ST, Chan PK, Leung WK, Lee N, Wu A, Sung JJ. Clinical significance of hepatic derangement in severe acute respiratory syndrome. *World J Gastroenterol* 2005;11:2148-53.
- 16) Whitworth JR, Mack CL, OConnor JA, Narkewicz MR, Mengshol S, Sokol RJ. Acute hepatitis and liver failure associated with influenza A infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:536-8.